

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Jan Král

Školitel: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza a biologické hodnocení takrin-amantadinových derivátů

Alzheimerova choroba je závažné neurodegenerativní onemocnění mozku. Dnes je k terapii této nemoci k dispozici pouze paliativní léčba. Dělíme ji do dvou skupin na inhibitory acetylcholinesterasy (AChEIs) a antagonistu působícího na *N*-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorech. Do skupiny AChEIs patří takrin, donepezil, rivastigmin a galantamin. Takrin byl kvůli jeho nežádoucím účinkům, zejména značné hepatotoxicitě stažen z trhu. V České republice byl vyvinut jeho derivát 7-methoxytakrin (7-MEOTA), který vykazuje nižší jaterní toxicitu.

Tato práce popisuje přípravu sérií takrin-amantadinových derivátů. V rámci biologického hodnocení byla stanovena jejich *in vitro* účinnost vůči acetylcholinesterase (AChE) a butyrylcholinesterase (BChE) za pomoci Ellmanovy metody. Dosažené inhibiční hodnoty byly porovnány se standardy (takrin, 7-MEOTA, amantadin). Všechny nově připravené deriváty svou inhibiční účinností vůči AChE i BChE překonaly 7-MEOTA i amantadin. Produkt **14** byl dokonce silnější inhibitor AChE než takrin. Žádná z testovaných látek nepřekonala inhibiční potenciál takrinu na BChE. Inhibiční hodnoty nových 7-MEOTA-amantadinových derivátů se pohybovaly v mikromolárních a submikromolárních hodnotách IC_{50} . Na závěr byly provedeny molekulární modelovací studie na humánní AChE a BChE, které se pokusily zracionalizovat dosažené výsledky z *in vitro* testování. Dle *in silico* studií u vybraných derivátů dochází pravděpodobně k vazbě 7-MEOTA-amantadinových hybridů do obou anionických částí aktivního místa AChE.